

Arch. Intern. Med. - 1995. - № 155. - P. 97-103.

23. Dantur R. Current studies of the neurology of chronic fatigue syndrome // *Encephale*. - 1994. - №20. - P. 597-602.

24. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome; a comprehensive approach to its definition and study // *Arch. Intern. Med.* - 1994. - № 121. - P. 953-959.

Резюме

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадін М.О. *Клініко-патогенетична характеристика та лікування синдрому хронічної втоми, поєданого з алергічною патологією.*

В статті представлені матеріали огляду літератури та свої дані по синдрому хронічної втоми, сполученому з алергічною патологією. У достатньому об'ємі описані не тільки клінічні прояви, а й різноманітні біохімічні та імунологічні порушення при даній коморбідній патології. Висвітлюються сучасні аспекти діагностики та лікування даних сполучених захворювань.

Ключові слова: синдром хронічної втоми, алергічна патологія, лікування.

Резюме

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадін Н.А. *Клініко-патогенетическая характеристика и лечение синдрома хронической усталости, сочетанного с аллергической патологией.*

В статье представлены материалы обзора литературы и собственных данных по синдрому хронической усталости, сочетанном с аллергической патологией. В достаточном объеме описаны не только клинические проявления, но и различные биохимические и иммунологические нарушения при денной коморбидной патологии. Освещаются современные аспекты диагностики и лечения данных сочетанных заболеваний.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, аллергическая патология, лечение.

Summary

Kuznetsova L.V., Frolov V. M., Peresadin N.A. *The clinic-pathogenetic characteristic and treatment of chronic fatigue syndrome of , with an allergic pathology.*

In article materials of the review of the literature and own data on chronic fatigue syndrome, with an allergic pathology are presented. In sufficient volume are described not only clinical implications, but also various biochemical and immunologic disturbances at this comorbide pathology. Modern aspects of diagnostics and treatment diseases are shined.

Key words: chronic fatigue syndrome, an allergic pathology, treatment.

УДК 615.01:547.461.2

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ МЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ ТА N-R-АМІДІВ 4-(N-R'- ОКСАМІДОСУЛЬФОНІЛ)- БЕНЗОЛМЕТИЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

В.Р.о. Кулієв

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Пошук високоефективних та нешкідливих лікарських препаратів є актуальною проблемою сучасної медицини, тому що більшість лікарських засобів проявляють шкідливу побічну дію [10,11]. Серед похідних щавлевої кислоти знайдено речовини з широким спектром біологічної активності [2,6,7,9,11,12].

Метою даної роботи є синтез діоксамоїльних похідних 4-амінометилбензолсульфаміда, пошук серед них біологічно активних сполук та встановлення залежності фармакологічної активності від хімічної структури речовин.

Матеріали та методи дослідження

ІЧ-спектри синтезованих сполук виміряні на спектрофотометрі "Specord M-80" у таблетках КВг (концентрація речовин 0,5%). Хроматографування у тонкому шарі сорбенту проводили на пластинах "Silufol UV-254". Проявлення проводили парами йоду або УФ-світлом.

Метилловий естер 4-(N-циклогексилсульфамідокси)бензоаметилсульфамідокси кислоти (III ж, табл. 1). До розчину 3,39 г (0,01 моль) циклогексиламіда 4-амінометилбензолсульфамідокси кислоти (II) в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають при охолодженні 1,01 г (0,01 моль) триетиламіну та 1,35 г (0,011 моль) метоксалілхлориду і залишають на 6 годин при кімнатній температурі. Розбавляють 5-кратною кількістю води та підкислюють HCl (1:1) до рН 4. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід 3,92 г (92%). Аналогічно одержують сполуки III а-е (табл. 1).

Таблиця 1
 Характеристики метилових естерів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-
 бензолметилоксамінових кислот
 $\text{CH}_3\text{OOCOSNHC}_2\text{H}_5\text{N}_3\text{SO}_2\text{NHCOCONHR}$

Сполука	R	Вихід, %	Тпл., °C	Знайдено, %		Емпірич- формула	Вирахувано, %		R _f **
				N	S		N	S	
Ш а	OH	82	214-6	11,78	9,18	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₈ S	11,69	8,92	0,66
б	CH ₃	88	251-3	11,92	9,19	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₇ S	11,76	8,97	0,84
в	CH ₂ CH ₂ OH	76	210-2	11,06	8,52	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₈ S	10,85	8,28	0,57
г	C ₃ H ₇	82	227-9	11,12	8,55	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₇ S	10,90	8,32	0,62
д	C ₃ H ₇ Cl	80	217-9	11,04	8,57	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₇ S	10,90	8,32	0,70
е	C ₄ H ₉	84	190-2	10,74	8,25	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₇ S	10,52	8,03	0,76
ж	C ₆ H ₁₁ -цикло	92	187-9	10,12	7,76	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₇ S	9,88	7,54	0,74

Примітки:

* Сполуку Ш б кристалізують з ДМФА водного, інші - з льодяної оцтової кислоти.
 **У системі етанол - гексан - хлороформ (1:1:1).

Метиловий естер 4-(метоксаліламінометил)-бензолсульфонілоксамінової кислоти (V). До розчину 2,72 г (0,01 моль) естера I в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають при охолодженні 1,01 г (0,01 моль) триетиламіну та 1,35 г (0,011 моль) метоксалілхлориду і залишають на 6 годин при кімнатній температурі. Розбавляють 5-кратною кількістю води. Осад, що випав, відфільтровують, кристалізують з водного ДМФА. Т.пл. 217-218°C. Вихід 3,31 г (92,4%). Знайдено, %: N 7,78; S 8,84. C₁₃H₁₄N₂O₈S. Вирахувано, %: N 7,52; S 8,61.

Циклогексиламід 4-(4-циклогексилілоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінової кислоти (IV в, табл. 2).

Спосіб А. До розчину 4,25 г (0,01 моль) метилового естера 4-(N-циклогексилілоксамідосульфоніл)-бензилілоксамінової кислоти (Ш ж) в 10 мл етанолу додають 1,98 г (0,02 моль) циклогексиламіна, витримують 12 годин при кімнатній температурі, більшу частину спирту відганяють, розбавляють 5-кратною кількістю води, підкислюють HCl (1:1) до рН 3. Осад, що випав, відфільтровують, кристалізують. Вихід 3,74 г (76%). Аналогічно одержують сполуки IV в-ж (табл. 2).

Спосіб Б. До розчину 3,58 г (0,01 моль) метилового естера 4-(метоксаліламінометил)-бензолсульфонілоксамінової кислоти (V) в 10 мл етанолу додають 2,97 г (0,03 моль) циклогексиламіна і далі як у попередньому досліді. Вихід 4,42 г (88,7%). Аналогічно одержують сполуки IV а-в (табл. 2).

Синтезовані сполуки досліджувалися на наявність депримуєчої, анальгетичної, протизапальної, діуретичної та антибактеріальної активності. Гостру токсичність нових сполук вивчали на білих мишах масою 18-24 г. Сполуки вводили внутрішньоочеревинно в об'ємі не більше 1 мл. Кількість тварин, що вижили або загинули, відмічали через кожні 24 години. Середні смертельні дози (ЛД₅₀) визначали за методом Кьорбера [8].

Вивчення впливу нових сполук на тривалість етамінал-натрієвого сну проведено на білих щурах масою 125-170 г. Контрольній групі тварин внутрішньоочеревинно вводили етамінал-натрій в дозі 30 мг/кг. Тривалість наркотичного сну цієї групи тварин приймали за 100%. Речовини, що вивчали, вво-

В якості вихідних речовин були взяті метиловий естер 4-амінометилбензолсульфонілоксамінової кислоти (I) та N-R-аміди 4-амінометилбензолсульфонілоксамінової кислоти (II).

Метилові естери 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот (III а-ж) одержані при ацилюванні амідів II хлорангідридом монометилоксалату у середовищі льодяної оцтової кислоти при зниженій температурі у присутності триетиламіну.

Метилові естери III - безбарвні кристалічні речовини, які розчиняються у більшості органічних розчинників і не розчиняються у воді (табл.1).

В ІЧ-спектрах отриманих естерів III виявлені смуги поглинання на ділянці 1685-1675 cm^{-1} - валентні коливання карбонільної групи (I амідна смуга). Смуги поглинання на ділянці 1565-1546 cm^{-1} відносяться до деформаційних коливань (II амідна смуга), а при 3345-3320 cm^{-1} та 3240-3235 cm^{-1} - до валентних коливань NH-групи. Сульфогрупа має поглинання при 1326-1314 cm^{-1} та 1165-1160 cm^{-1} , що відповідає асиметричним та симетричним валентним коливанням. На ділянці 1750-1730 cm^{-1} знаходиться інтенсивна смуга, яка відповідає валентним коливанням складноефірної карбонільної групи.

За реакцією амідування метилових естерів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот (III) первинними аліфатичними амінами у спиртовому середовищі при кімнатній температурі одержують N-R-аміди 4-(N-R'-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот (IV а-ж, табл. 2) (спосіб А).

Ацилюванням метилового естера 4-амінометилбензолсульфонілоксамінової кислоти (I) хлорангідридом монометилоксалата з виходом 92,4% утворюється метиловий естер 4-(метоксаліламінометил)-бензолсульфонілоксамінової кислоти (V), при аміно лізі якого первинними аліфатичними амінами утворюються N-R-аміди 4-(N-R'-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот (IV а-ж, табл. 2) (спосіб Б).

Аміди IV а-ж - безбарвні кристалічні речовини, які розчиняються у водних лугах та органічних розчинниках, не розчинні у воді. Будова всіх нових сполук підтверджена даними

елементного аналізу, зустрічним синтезом, УФ- та ІЧ-спектрів, а чистота та індивідуальність - методом ТЛХ.

Згідно з класифікацією токсичності хімічних сполук нові речовини можна віднести до малотоксичних речовин (табл. 3).

Результати дослідження різних видів фармакологічної активності сполук, що вивчалися, наведені у табл. 3. встановлено, що більшість синтезованих сполук виявляють депримуєчу дію. Найбільш активними виявилися сполуки III ж та IV в, які збільшували тривалість наркотичного сну на 45,8% та 55,9%, відповідно. Найбільший антагонізм до дії барбітуратів виявила сполука IV ж, яка зменшувала наркотичний сон на 33,7%.

Серед вивчених сполук найбільшу анальгетичну активність показали сполуки IV а, III д та III е, проте їх активність поступалася препарату порівняння анальгіну.

Найбільше пригнічення ексудативної реакції викликає сполука III е, яка пригнічує набряк на 38,1%. Найбільший діуретичний ефект серед досліджених речовин показали сполуки IV д та IV ж, які збільшували діурез на 45,9% і 40,1%, відповідно. Більшість сполук виявили антидіуретичну активність.

За даними результатів досліджень сполуки проявляють відносно невисокий рівень антибактеріальної активності, який варіює від 62,5 до 125 мкг/мл.

Висновки

1. Здійснено синтез метилових естерів та N-R-амідів 4-(N-R'-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот, будова та індивідуальність яких підтверджені сучасними фізико-хімічними методами.

2. За результатами біологічних досліджень виявлені сполуки з помірною депримуєчою, анальгетичною, протизапальною, діуретичною та слабкою бактеріостатичною активністю.

3. Проведені дослідження показали перспективність пошуку високо-активних та безпечних речовин у вивчених рядах сполук.

Таблиця 3
Біологічна активність та гостра токсичність метилових естерів та N-R-амідів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилюксамінових кислот

Сполука	Депримуєча, %	Анальгетична, %	Протизапальна, %	Дуретична, %	Бактеріостатична, МПК, мкг/мл					ЛД ₅₀
					1	2	3	4	5	
III a	132,3	18,1	-	91,2	125	250	250	125	-	1792,0
б	92,6	-	-	81,3	125	62,5	250	125	250	1348,5
в	95,2	18,3	13,9	74,1	125	125	250	250	250	1806,0
г	110,5	11,5	9,7	78,6	250	125	250	250	-	1680,0
д	131,1	29,9	19,5	66,3	125	62,5	125	125	250	1598,0
е	137,1	36,2	38,1	61,0	-	250	125	125	250	1670,5
ж	145,8	24,7	29,8	57,1	125	62,5	62,5	62,5	125	1516,5
IV a	117,9	29,4	16,7	57,5	125	62,5	125	250	125	2160,0
б	137,5	17,7	20,5	51,7	125	125	250	-	-	2038,0
в	155,9	9,2	3,8	71,1	125	250	250	125	125	1980,0
г	124,2	23,5	24,4	127,2	-	-	250	250	-	2116,0
д	139,6	-	-	145,9	-	-	250	250	-	1970,0
е	131,8	-	-	121,4	-	250	-	250	-	1860,0
ж	66,3	-	-	140,1	-	-	250	-	-	1754,0
Аміназин	158,3									
Кофеїн-бензоат натрію	58,7									
Диклофенак		45,8	55,3							
Анальгін		51,0	44,7							
Фуросемід				287,6						
Адіурезин				48,7						
Ампіцилін					31,5	31,5	31,5	31,5	-	
Фарингосепт					16,5	31,5	31,5	31,5	-	
Ністатин					-	125	250	125	62,5	

Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Химико-фармацевтический журнал. - 1977. - Т.11, № 5.- С. 3-11.
2. Георгіянець В.А., Банна Н.І., Савченко В.М. Синтез та діуретична активність γ -(R-бензолуксамідо)-бутанових кислот// Вісник фармації. - 2007. - № 3 (51). - С. 7-11.
3. Даценко Б.М., Бирюкова С.В., Тамм Т.И. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран (МЗ СССР, Фармакологический комитет). - М., 1989. - 44 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. - К., 2001. - 300 с.
5. Машковський М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. - 14-е изд. - М.: Новая волна, 2003. - Т. 1. - 540 с.; Т. 2 - 608 с.
6. Поиск веществ с противовоспалительной и анальгетической активностью в ряду карбоксиметиламидов R-бензолсульфогидразидов щавелевой кислоты / Банний И.П., Георгіянець В.А., Банная Н.И. и др. // Ліки України. - 2005. - № 9. - С. 141-143.
7. Противовоспалительная и анальгетическая активность N-R-амидов 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилюксамінових кислот / Банний І.П., Самура Б.А., Банна Н.І. та ін.// Український вісник психоневрології. - 2006. - Т. 14, вип. 2. - С. 111-113.
8. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М., 2000. - 56 с.
9. Синтез та протизапальна активність ϵ -карбоксиаміамідів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-оксанілових кислот / Банний І.П., Самура Б.А., Бойко Г.О., Банна Н.І.// Ліки України. - 2004. - № 9. - С. 93-97.
10. Справочник Видаль. - М.: АстраФармСервис, 2003. - 1488 с.
11. Geerts W.H., Sayr M.// N. Engl. J. Med. - 1996. - № 36. - P. 701-707.

12. Negwer M. *Organic-chemical drugs and their synonyms (an international survey)*. - Berlin: Academie Verlag, 1994. - Vol. 1. - 2855 p.

Резюме

Кулієв В.Р.о. Синтез та властивості метилових естерів та N-R-амідів 4-(N-R'-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксаминових кислот.

Здійснений синтез метилових ефірів і N-R-амідів 4-(N-R'-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксаминових кислот, вивчені їх фізико-хімічні властивості. Структура нових сполук доказана результатами елементного аналізу та ІК-спектрами. Серед вивчених речовин виявлені сполуки, які проявляють помірну депримуєчу, анальгетичну, протизапальну, діуретичну та слабку бактериостатичну дію.

Ключові слова: естери та N-R-аміди 4-(N-R'-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксаминових кислот, синтез, фармакологічна активність.

Резюме

Кулієв В.Р.о. Синтез и свойства метиловых эфиров и N-R-амидов 4-(N-R'-оксамидосульфони́л)-бензолметилоксаминовых кислот.

Осуществлен синтез метиловых эфиров и N-R-амидов 4-(N-R'-оксамидосульфони́л)-бензолметилоксаминовых кислот, изучены их физико-химические свойства. Структура новых соединений доказана результатами элементного анализа и ИК-спектров. Среди изученных веществ выявлены соединения, которые проявляют умеренное депримирующее, анальгетическое, противовоспалительное, диуретическое и слабое бактериостатическое действие.

Ключевые слова: эфиры и N-R-амиды 4-(N-R'-оксамидосульфони́л)-бензолметилоксаминовых кислот, синтез, фармакологическая активность.

Summary

Kuliev V.R.o. *Synthesis and properties of methyl ethers and N-R-amides 4-(N-R'-oxamidodisulfonyl)-benzylmethyloxaminoic acids.*

The synthesis of methyl ethers and N-R-amides 4-(N-R'-oxamidodisulfonyl)-benzylmethyloxaminoic acids was carried out. Their physical-chemical properties were learned. Structure of new compounds was proved by results of elemental analysis and IR-spectrum. Among studied compounds detected substance with moderate analgesic, anti-inflammatory, diuretic and weak bacteriostatic action.

Key words: ethers and N-R-amides 4-(N-R'-oxamidodisulfonyl)-benzylmethyloxaminoic acids, synthesis, pharmacological activity.

УДК 564.75.05.057.1-056.2:616.36-002

ВПЛИВ ІМУНОМАКСУ НА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА ВТОРИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ

Л.В. Львова

Луганський державний медичний університет

Вступ

В теперішній час в Україні як і в інших країнах СНД спостерігається неухильне поширення захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи [1]. Так, за статистичними даними за останні 10 - 15 років в Україні в 1,6 - 2 рази підвищилася кількість зареєстрованих випадків хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) та інших захворювань печінки невірусного генезу [2]. При цьому відомо, що ХНХ нерідко поєднується з іншою хронічною патологією, зокрема ожирінням, хронічним панкреатитом, гастродуоденітом, стеатозом печінки та іншими [11,12,13,14].

За даними детальних імунологічних та клініко-епідеміологічних досліджень, проведених протягом останнього десятиріччя, встановлено, що в умовах великих промислових регіонів України із значним рівнем забруднення довкілля антропогенного генезу (поперед усього ксенобіотиками та радіонуклідами) дуже поширеною є наявність вторинного імунодефіцитного стану (ВІДС) у мешканців цих регіонів [1,3]. ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС обтяжується поєднанням цих патологічних станів, що призводить до тривалого перебігу з частими загостреннями, та поступового погіршення при цьому імунологічних і біохімічних показників, що потребує розробки раціональних підходів до лікування та медичної реабілітації пацієнтів з такою коморбідною патологією, але в літературі це питання майже не висвітлено. Тому вкрай важливим питанням є вивчення